

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 日本国特許庁 (JP)

公開特許出願公開

12 公開特許公報 (A)

昭58-131978

Sj Int. Cl. ³	通別記号	庁内整理番号	公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62		7043-4C	
A 61 K 31.34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405.12		8214-4C	
405/14		8214-4C	
407/04		7431-4C ※	

(全 21 頁)

⑨ アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

ト・レイン7823番地

① 特 願 昭58-5144

② 出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

③ 出 願 昭58(1983)1月13日

アメリカ合衆国インディアナ州

優先権主張 ④ 1982年1月15日 ⑤ 米国(US)

インディアナ・ポリス市イースト・マツカーティ・ストリート

⑥ 339344

307番

⑦ 発 明 者 ギリリー・エイ・コツベル

⑧ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・サンセツ

最終頁に続く

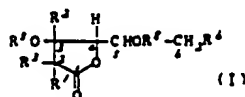
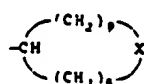
明 細 書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 式(I)で表わされる化合物およびその製法上許容される塩。

(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を意味す。 R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を意味す)または

(Xは留記と同意義であり、pとqの合計は1〜

6である)で表わされる基から選ばれた基を表わ

し、この R^4 および R^5 は非置換かまたは/留記し、は2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-Z$ (C_1- C_2)アルキルアミノまたはフタリイドから選ば

れた基で置換されていてもよい。

 R^6 はH、F、または OR^7 を意味す。 R^7 および R^8 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキル

およびベンジルから選ばれた基を意味すか、または

は R^7 および R^8 が一基になつて式(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、Hを意味すか、

ハロ、フェニルまたは置換フェニル(留記し、

は2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから

選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を意味すか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意味を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および $R^{1'}$ の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(5) R^2 または $R^{2'}$ が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(II)~(4)記載の化合物。

(6) R^2 が OR^3 で、 R^2 および $R^{2'}$ が共に水素である特許請求の範囲(II)~(5)記載の化合物。

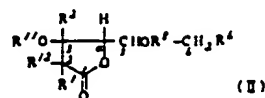
(7) R^2 が OR^3 で、 R^2 と $R^{2'}$ が一緒になって式



(式中、 R^3 および $R^{3'}$ は前記と同意味を及ぼす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(II)~(5)記載の化合物。

(8) R^2 が水素である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(9) (a) 下記式 (II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^4 は H、F、または OR^3 を及ぼす。

R^5 および R^6 はそれぞれ H、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^5 および R^6 が一緒になって式

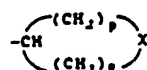


(式中、 R^7 および $R^{7'}$ はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意味を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および $R^{1'}$ の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

$R^{1'}$ は H または R^1 を及ぼし、 $R^{2'}$ は OH、 OR^6 または NH_2 を及ぼす。但し、 $R^{1'}$ が H 以外の場合は $R^{2'}$ は OH である。

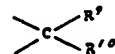
R^2 および R^3 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす) または



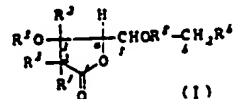
(X は前記と同意味であり、p と q の合計は 1~6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^2 および R^3 は非置換かまたはノボもしくは2個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式 R^4Z または R^5Z (Z は同義語を及ぼし、 R^4 および R^5 は前記と同意味である) で及ぼされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(b) $R^{1'}$ が H 以外であり、 R^2 が OR^3 を及ぼし、 R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって式

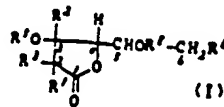


(式中、 R^3 および $R^{3'}$ は前記と同意味である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式



(式中、 R^1 は OH、 NH_2 または OR^3 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は前記

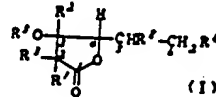
同義語である。但し、R¹は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする(1)式



(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は前記と同義語を表わし、R¹HおよびR²Hは同義語を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00R¹またはR²が(C₁-C₁₂)アルキルである特許請求の範囲(1)記載の方法。

00R¹成分として(1)式で表わされる化合物およびその要素上許容される塩を、/種以上の要素上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

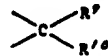


(式中、R¹およびR²は共に水素を替わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キ、ニトロ、-CN、-SO₃H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R³はH、F、またはOR⁵を替わす。

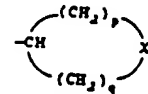
R³HおよびR⁴はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を替わすか、またはR³HおよびR⁴が一様になつて式



(式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ、Hを替わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₁₀)アルキル基を替わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義語を表わす)を替わす。但しR⁵およびR⁶の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を替わす。)

R⁵はOH、NH₂またはOR⁶を替わす。

R⁵およびR⁶はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-(CH₂R⁷)_n-Y-R⁸(nは0から12、YはO、Sまたは硫結合を表わす、R⁷はHまたは(C₁-C₂)アルキルおよびR⁸は(C₂-C₈)シクロアルキル、(C₂-C₈)シクロアルケニル、(C₇-C₁₂)ビシクロアルキル、(C₇-C₁₂)ビシクロアルケニルまたはアラルを替わす)、-CH₂(C₂-C₁₂)アルキニル、-(C₂-C₁₂)アルキル-X-(C₂-C₁₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂)アルキル、SOまたはSO₂を替わす)または



(Xは前記と同義語であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR⁵およびR⁶は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OR、CF₃、(C₁-C₂)アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

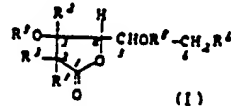
尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が増加する現象は、関節増殖、関節症、乾癆、リウマチ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分かっている(T. H. Maugh II, "尿管形成阻害物質は多くの疾病を関連づけている" Science, 212: 374-75(1978/年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨髄の役割を担う細胞の増殖を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が商業的に提供されることが望ましい。

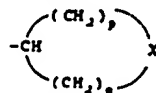
本発明は異性体混合物および同量異性体混合物を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製法上許される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは SO_2 を表わす)または

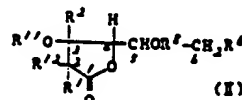


(Xは前記と同量体であり、pとqの合計は1-)

ニルは前記と同量体を表わす)を表わす。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a)下式(II)



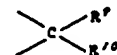
(R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同量体である。 R^1 はHまたは R^2 (前記で定義)を、 R^2 はOH、 OR^5 (前記で定義)または NH_2 を表わす。但し、 R^1 がH以外の場合は R^2 はOHである。)で表わされる化合物を、式 R^1Z または R^2Z (式中Zはポートンル、ノレルまたは硬脂酸ジアルキル類などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 R^3 および R^4 は前記と同量体である)で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) R^1 がH以外であり、 R^2 が OR^5 を表わし、 R^3

である)で表わされる基から選ばれた基を、 R^4 と R^5 は非置換または/個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\text{シ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリルイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

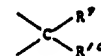
R^5 はH、F、または OR^5 を表わす。

R^3 および R^4 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^3 および R^4 が一連になつて式



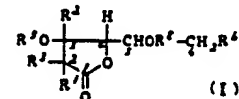
(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換

および R^6 が一連になつて式



(式中、 R^8 および R^9 は前記と同量体である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^3 および R^4 は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる(I)式の化合物およびその製法上許し得る塩を提供することである。

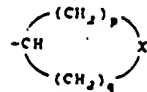


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^6)_n-Y-R^7$ (nは0から12、YはSまたは単結合を表わす。 R^6 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび

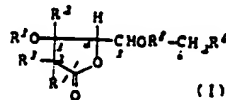
R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_9-C_{10}) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_7-C_{12})$ アルキル- $X-(C_7-C_{12})$ アルキル (X は O , CO , S , NH , $N(\text{C}_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、この R^9 および R^{10} は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{ジ}(\text{C}_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H , F , または OR^7 を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれ H , (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^9 および R^{10} は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^1 は OH , NH_2 または OR^6 を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(\text{CHR}^{10})_n-\text{Y}-\text{R}^{10}$ (n は0から12、 Y は O , S または二重結合を意味する。 R^{10} は H または (C_1-C_2) アルキルおよび R^{10} は (C_1-C_8) シクロアルキル、 (C_9-C_{10}) シクロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを意味する)、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(\text{C}_7-C_{12})$ アルキル- $X-(\text{C}_7-C_{12})$ アルキル (X は O , CO , S , NH , $N(\text{C}_1-C_2)$ アルキル、 SO または SO_2 を意味する)または

(以下余白)

1171558-1:1978 (5)

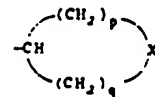
およびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を意味する)を意味する、但し、 R^9 および R^{10} の少なくとも一方は H ではない。)で表わされる基を意味する。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、100以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



(X は前記と同義であり、 p と q の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、この R^9 および R^{10} は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl , Br , F , I , (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{ジ}(\text{C}_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 は H , F , または OR^7 を意味する。

R^9 および R^{10} はそれぞれ H , (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を意味するか、または R^9 および R^{10} が一緒になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、 H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アミルから置換した基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_6H_5) アミル基を及ぼすかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

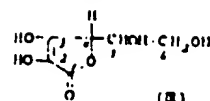
(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^3 がOHを及ぼす化合物はスコルバミン酸(scorbamic acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたは R^2 を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グロフラノーズの異体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グロフラノーズの異体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの異体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-2,3-ジヒドロヘキソ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの異体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-2,3-ジヒドロヘキソ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後の式(IV)の化合物を称することにする。

(以下余白)

112C53-131978 (8)
(III)式で表わされる化合物。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

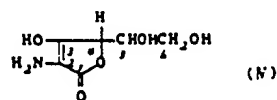
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト-3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシヘキソ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバミン酸

としても、2位と3位のヒドロキシル基とアセチル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアセチル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体も形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃〜80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または4位の（シ-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、シ-アスコルビン酸のγ-アセトニド（VI）式におい

てR¹とR²が同一になった、シ-アスコルビン酸（III）式（55-131978 (B)）をアセチル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセチル基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセチル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（III）式で表わされるアキールおよびアセキールは、ジメチルまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のメキス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルバミン酸のエーテル、ケタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、理上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で例示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-α-ロブチル-L-アスコルビン酸（化合物1）

L-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、γ-ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、同量クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ロブチル-L-アスコルビン酸が沈殿するのでこれをろ取り、母液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、母液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜5mmの厚さの層状とさせたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約30分間を要して緻密に充填し、更に3〜4mm厚さの層状とさせた。どちらの場合も層状を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル乾燥後混合物をヘキサンと混和し、この溶液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に詰まるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1（体積比）をカラムに通じたが、所望のL-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1（体積比）を溶媒としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが所

出した。母核を異同させると、3-O-α-ブチル-L-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.65; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 32.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 32.08

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-O-アリル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アリル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-O-(1,9-ジカネキレノデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-O-α-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=L-アスコルビン酸/5.28から3.61

2,3-ジ-(O-α-ペンタデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.248

3-O-(2-プロモエトキシエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.53; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 236 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-O-α-ドデシル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=L-アスコルビン酸/3.10から7.83

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=L-アスコルビン酸/2.61から3.98

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 45.45; H, 3.37; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=L-アスコルビン酸/2.33から4.19

計算値: C, 56.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 56.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-O-(2-フタルイドエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-O-(α-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.197

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: ν 1750, 1695, 1650 cm⁻¹

2,3-ジ-(O-α-ヘキサデシル)-L-ア

ニコルビン酸 (化合物 15)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 13.36

実測値: C. 72.72; H. 11.88; O. 13.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

規定: 測定である基調し

3-O- α -ヘキサデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C. 66.63; H. 12.21

実測値: C. 66.37; H. 12.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 12.35

実測値: C. 67.42; H. 12.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}
(177.98, 63)

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 302 (分子イオン),

240, 147, 123, 89

3-O-(α -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

^{17}C NMR: δ 170.36, 150.09, 131.62,

132.82, 129.53, 129.42, 119.73, 76.63,

71.06, 62.58, 61.82

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル: ν 1735, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),
295, 274, 228, 159

^{13}C NMR: δ 170.32, 149.94, 119.85, 76.66,

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C. 74.07; H. 11.86

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アイソシル-L-アスコルビン酸
(化合物 19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1705, 1758,
3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化
合物 20)

計算値: C. 52.65; H. 5.30

実測値: C. 52.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1693 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1673 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ
オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-
アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.32; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1735, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ
オン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ
ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 67.3; H. 12.4

実測値: C. 67.1; H. 12.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1753, 2840,
2903 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$
3-O- α - β -D-グルコピル- β -D-アスコルビン酸
 (化合物27)
 計算値: C, 47.3; H, 10.4
 実測値: C, 46.8; H, 9.3
 測定: $pK_a = 11.60$
 マス・スペクトル: 428 (分子イオン)
 赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}
3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)
 計算値: C, 60.0; H, 5.8; O, 34.2
 実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1
 測定: $pK_a = 10.78$
 マス・スペクトル: M^+ = 280
 赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}
3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩 (化合物29)
 計算値: C, 62.3; H, 10.2; N, 2.5;

115658-131978 (12)
 C1, 444
 実測値: C, 62.0; H, 10.3; N, 2.69;
 C1, 466
 赤外線スペクトル: ν 1762, 1673 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 240, 201, 160
3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}
 マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)
実施例2
3-O- α -ブチル- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)
 実施例1の方法に従って, DMSO (150 ml), β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムノトト (3.24 g) およびヨウ化ナトリウム (10.5 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸メチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸メチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約15 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸メチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 5.5 g。
 マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。
3-(2-メトキシエチル)- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

計算値: C, 52.62; H, 5.63
 実測値: C, 52.33; H, 5.49
 マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実施例3
3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別法合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル- β -O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に抽出物質のおよそ50~60%が残っていることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-
アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1733, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-O-ウンデカリンデン-アスコルビン酸
(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 1640, 15920 cm^{-1}

測定: $pK_a = 4.48$

マス・スペクトル: M^+ = 327

実施例3

5,6-O-(1-ノルエチリデン)-アスコルビン酸
(化合物36)

アスコルビン酸(8.8g)をp-ジオキサン
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)
(500ml)を加えて、室温で約24時間攪拌し、
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し
た木炭で処理し、セルロースでろ過した。ろ液を
濃縮すると、5,6-O-ベンジリデン-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

溶解剤として用いてシリカ60カラムで洗淨した。
洗淨物(400ml)を採取し、溶媒を真空除去し
た。アセトンを加え、固形生成物を採取した。こ
の結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-
ノルエチリデン)-アスコルビン酸を回収
した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状
は以下の如くであった。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1740, 3000, 3250 cm^{-1}

測定: $pK_a = 4.10$

マス・スペクトル・ピーク: 216(M^+), 201

上記の方法に従って、以下のケタールが調製さ
れる。

5,6-O-(1-クロロノルエチリデン)-
アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: $pK_a = 4.10$

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1740, 3000

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ベンジル-2-フェニルエチ
リデン)-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 62.5; H, 5.4

実測値: C, 62.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: $pK_a = 4.55$

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下余白)

実施例 6

3-O- α -オクタゲシル- β -6-O-(1-
ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸 (化
合物 39) の調製

β -6-O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -ア
スコルビン酸 (20g)、ナトリウムメタレート
(5g)、臭化 α -オクタゲシル (3.29g) お
よび DMSO (400ml) で調製した反応液を常
温で約 5 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる
所望の 3-O- α -オクタゲシルエーテルを蒸留
瓶ノの方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した 3-O- α -オクタゲシル- β -6-O-
(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(約 1.42g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: ν 1703, 1760, 2870,
2930 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.4$

測定: $\text{pK}_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- β -6-O-
(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(化合物 43)

測定: $\text{pK}_a = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロモエトキシエチル)- β -6-
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸 (化合物 44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $\text{pK}_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300 cm^{-1}

2,3-ジ-O- α -オクタゲシル- β -6-O-
(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(化合物 45)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製した他のアターム酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメトキシエチル)- β -6-
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコ
ルビン酸 (化合物 40)

測定: $\text{pK}_a = 1.039$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フルイドエチル)- β -6-
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸 (化合物 41)

測定: $\text{pK}_a = 1.033$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルノル)- β -6-
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸 (化合物 42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 72 / (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノベンジル)- β -6-
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコル
ビン酸 (化合物 46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)- β -6-
O-(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコ
ルビン酸 (化合物 47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- β -6-O-
(1-ノルメチルエチリデン)- β -アスコルビン酸
(化合物 48)

測定: $\text{pK}_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物47)
 計算値: C, 61.7; H, 6.3
 実測値: C, 59.9; H, 5.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 7.3
 測定: $pK_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.09$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 2.9
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 2.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2940,

3540 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.079$
 マス・スペクトル・M⁺: 387
3-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)
 測定: $pK_a = 1.040$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 397, 282
3-O-メチル-5,6-O-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
¹HMR: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
¹HMR: δ 0.82 (3重線, 3H), 1.3-1.5 (多

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}
 '100%: δ 06 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (2-重線, 1H)

ノズ・スペクトル・ピーク: 336, 345
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 IR: δ 25 (2-重線, 6H), 13-17 (多重線, 20H), 465-470 (二重線, 1H)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HMR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 2.3F
 (1-重線, 3H), 3.4-4.2 (多重線, 8H)

・2-0-ペンシル-3-0-0-ヘキサデシル

計算値：C，70.99；H，2.63
実測値：C，71.03；H，2.63
 $\chi^2_{\text{HNO}_2}$ ：8.235（一重線，JH），2.1（一重線，
2H）

胆嚢は（成長過程の一環として）血管の形成を促進させ、その組織により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる前に胆嚢形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの胆嚢形成因子阻害作用を変化するの方法は次の試験方法によるものである。

尿管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3d3モリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを15%フイコル (Ficoll) (フーザル) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の標準に対して 10^{-1} 本の蛇曲血管 (serpentine vessels) が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの尿管形成因子の量を、誘起される蛇曲血管の数が 10^{-1} 本の範囲内になるように高低させて調整する。

次に、体重300~320gの♂SPF/NDK系雌マウスの各々の左側を剥毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、15%フィコールを希釈したライソゾームミトコンドリア懸濁液(0.20cc)を体側に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準層に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

$$\text{浸透率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照値})}{10 \times (\text{浸透基投与量})}\right) \times 100$$

〔式中、10とは鼠歯血管の平均数を要す〕

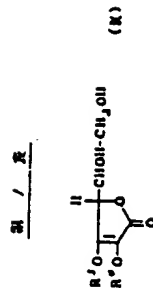
下記の例1、例2、例3、例4に試験結果を示す。

例1は(1)式において R^1 と R^2 が共にHである化合物に關し、例2は R^1 と R^2 とでノノナルエチリデン基を形成する化合物に關し、例3は R^1 と R^2 とがベンジリデン基その他の基を成する化合物に關する。

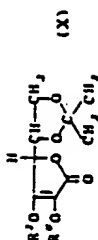
本発明化合物の1つである3-O-α-イソラテレン-26-O-(ノノナルエチリデン)-シラスコルビン酸の、薬性による浸透性を阻害する作用について図々の用量を用いて試験した。その試験結果を例4に示す。

(以下余白)

と用ゐるようになる用量まで浸透試験を行なう。例2のマウスには、フィコで汚染したライソゾーム(ミトコンドリア膜破壊剤)を体腔に皮下注射し、尾筋(2.5cc)の血を腹腔内投与する。マウスを30分間後に屠殺し、マウスを各々剥毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。マウスの皮膚を腹面(1.5cm)から背中にかけて縦一文字に切り、背筋の後面から両側に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノノナルエチリデンの切片ができるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソゾームミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を薄やかに平にし、薄層用解剖鏡を用いてライソゾームミトコンドリア注入部分の周りの鼠歯血管を観察し、その数を計測する。鼠歯血管の数を観察するときは、鼠歯血管の数を全て同じにする(ノノ)。各々の鼠歯血管の数の平均を算出する。そして、下式から浸透率(%)を計算する。

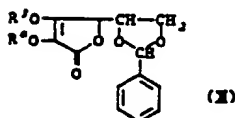


化合物番号	R^1	R^2	平均浸透率(%)	投与量(μg)
2	H	2,6-ジクロロベンジル	56	150-300
3	H	α-ナフチル	59	25-300
4	H	3-プロモベンジル	74	300
7	H	3-フルオロベンジル	52	25
8	H	10-カルボキシル-α-ナフチル	41	25
9	H	α-ベンジリデン	50	300
10	α-ベンジリデン	α-ベンジリデン	38	25-300
11	H	2-プロモエトキシエチル	36	300
12	H	3-フルオロエトキシエチル	48	300
13	H	2-フルオロエトキシエチル	55	300
14	H	α-ナフチル	31	25
15	α-ナフチル	α-ナフチル	13	25-150
17	H	α-ナフチル	82	25-300
18	α-ナフチル	α-ナフチル	52	25
21	H	3-クロロベンジル	41	25
22	H	4-クロロベンジル	36	25-300
23	H	3-トリフルオロメチルベンジル	53	25-300
24	H	3-メチルベンジル	54	25
25	H	2,4-ジクロロベンジル	47	25-300
26	H	2,4,6-トリクロロベンジル	55	25



化合物 番号	N ¹	N ²	μ°	平均屈折率 (%)	密度(20°C) (g./cc.)
36	II		H	48	10
37	α-メチルフェニル		H	38-42	23-300
41	2-メチル-1,1,1,1-テトラフルオロエタン		H	30	120
42	エトキレチレンジハロゲン		H	12	10
44	2-プロポキシエチルエタン		H	71	240
45	α-メチルフェニル		α-メチルフェニル	18-45	23
46	α-メチルフェニル		α-メチルフェニル	47-42	23-150
47	α-メチルフェニル		α-メチルフェニル	45	375
48	α-メチルフェニル		H	42-45	150
49	3-メチルフェニル		H	36	150
51	α-メチルフェニル		H	15-45	23-150
52	α-メチルフェニル		α-メチルフェニル	15-45	23-150
53	3-メチルフェニル		H	27-42	23
54	α-メチルフェニル		α-メチルフェニル	36-41	23
56	1-エチルフェニル		H	47	150
57	α-メチルフェニル		II	37-42	375-150
58	α-メチルフェニル		H	15	10
59	α-メチルフェニル		II	40	10
60	α-メチルフェニル		II	41	10
61	α-メチルフェニル		II	48	10
62	2-メチルフェニル		II	28	10-340

第 3 表



R^1	R^2	収容率(%)
n-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

130 吨/天 腹腔内投与

附 表

3-0-0-オクタデル-56-0-(1-メ
ナレエチリデン)-L-アスコルビン酸の評価

原粮内投与量 (吨/袋)	出 售 率 (%)	
240	71.78	= 74.5
120	66.78, 73.71	= 72.5
60	72.50	= 62.5
30	58.38	= 48
15	45.17	= 32

更に、本発明化合物は転移が生じる順の原形形成阻害剤としても効果があることを見出した。この阻害活性は、脚転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマツソン癌(M/09)癌(Melissou lung (M/09) carcinoma)を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のようにして行なう。

マクソン防犯機決定

マリンソン株(M/09) 痘は、開胃道伝子のB・A・LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この痘毒系はマイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass.)の痘毒バンクから入手した。痘毒転移の研究に際しては、皮下で生育した痘毒を無菌的に扱い、はさみで薄片に切り刻み、僅やかに室温でトリブリン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これをRPMI-1640培地(M. A. Bioproducts, Walkersville, MD)に懸濁する。成熟したM/09細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion)により決定し、

腫瘍の測定は全肺計 (beam counter) により決定する。腫瘍の数は肺葉/10あたり成熟腫瘍/×10³ 値に換算する。M/O³腫瘍は正常な雄性 BALB/C マウスに移植注射する。増殖量はマウス/区当り 0.2 ml (2×10⁶個の細胞) である。腫瘍増殖を抑制する3日前に任意に10匹のマウスに被験薬剤を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5 ml) を腹腔注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O-α-オクタデシル-アスコルビン酸に関する試験結果を例示表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosin) を用いた。表中、例/カラムは処置薬剤を、例/および例3カラムは30日または42日目の群当りの例数の数 (±標準偏差) を示す。

(以下表目)

表 5 11月58-131978 (19)

処置薬剤	群当りの例数 (平均±標準偏差)	
	30日目	42日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	158±46	206±18
サイトキサン (30mg/kg) ^a	24±15	---
3-O-α-オクタデシル-アスコルビン酸 (35mg/kg)	18±12	186±13
3-O-α-オクタデシル-アスコルビン酸 (35mg/kg) + サイトキサン (30mg/kg)	16±26	毒性

^a サイトキサンは12日目から42日間に腹腔内投与した。

上記の実験における肺転移の成長率と数は通常以下であつた。もつと速く発達する群の例数について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。例示表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

表 6 11

処置薬剤 ^a	群当りの例数 (平均±標準偏差)
	14日目
エマルホア (対照)	628±104
アスコルビン酸 (100mg/kg)	338±96
3-O-α-オクタデシル-アスコルビン酸 (30mg/kg)	107±34
3-O-α-オクタデシル-アスコルビン酸 (100mg/kg)	130±51

^a 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本剤で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は400または1000mg/kg以上である。

腺管形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が非分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の刺毛

部分に、被験薬剤を (ICFA投与の30分前)、ICFA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India) インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。被験薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを1日2回、3日間行なつたのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で4週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を調べる。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O-α-オクタデシル-アスコルビン酸 (10~300mg) を1日に1回または2回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その頻度を4~7日まで遅らせた。ICFA (0.5cc) もそれぞれのラットに1日/回か2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の腺管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝縮剤固定圧であり以下のようにして行なう。

タイプIのコラーゲンをストラググイットとニム

Amelogenesis et al., Arch. Biochem., 19, 613 (1976)]を用いた受動的免疫抑制反応法により低分子のタイプⅡのコラーゲンに対する免疫応答または高価型免疫応答はラジオノトラック・イヤー・インダックス・アフマイ (radioimmuno assay index) (Oestergaard, Immunology, 33, 561, (1977)) により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および重剤の効果は、それぞれの群から3〜3区選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットにはICFAだけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0-0-オクタデシル-5-0-0-(ノニルエチリデン)-L-アスコルビン酸および3-0-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸を後肢薬剤とし、経口的に用量500mg/kgを投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後肢重量をICFA処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に変えることはなかった。3-0-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後投容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被投薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90~100% 低くなった。3-0-0-0-オクタデシル-5,6-0- (1-ノルステリデン) -1-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後投容量は陰性対照と差がなかった。

3-0-0-オクタデシル-L-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、125mg/19では投与容量を約25%軽減させ、125mg/19では投与容量は対照と差がなかった。

2,3-ビス-O-(α -オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量/2.5および2.5mg/坪で用いても後収量を軽減させる(3.3~4.7%)。3-O-(モトリファルオノチルベンジル)-L-アスコルビン酸を2.5mg/坪で用いても、後収量はICFA対照の場合と實質的に同じであつ

次に掲げる化合物は、用量/5g/10gを母口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により引起される後腹肥大を實質的に軽減させた。3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス(4-ヒエノペンシル)- γ - γ -(ノノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(4-ヒエノブチル)- γ - γ -(ノノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸および γ - γ -(ノノゲシルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を賦形形成因薬剤として利用する際には、経口的にも経口的にも投与してよいが、経口投与が好ましい。経口薬剤としては、(1)式の化合物の量を、ノロ以上の汎用される製薬上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、ノロカプセル中にノロ用量またはその数分のノロを含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、薬物、デンプン、滑沢剤およびその他の所望に応じた製薬上許容される賦形剤の混合物を、点状成

112458-131978 (21)

分をそれぞれが100~300%含むように錠剤に打錠する。錠剤には、1用量より少量か数分の1量を用いる場合は、割線をつけること。片頭痛投与用には、薬物を片頭痛または頭痛症として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物の単位用量は、尿管形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の用量は、哺乳動物の体重当たり10~100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代 理 人 弁 理 士 岩 崎 光 雄



第1頁の続き

Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407:04		—
307:00		7043-4C
317:00)		7432-4C
(C 07 D 405:12		—
307:00		7043-4C
209:00)		6807-4C
(C 07 D 405:14		—
307:00		7043-4C
317:00		7432-4C
209:00)		6807-4C

②発 明 者 ラッセル・エル・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アパート1-B3475番
地

③発 明 者 ジェス・アール・ビュリー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

④発 明 者 ステフエン・エル・ブリツグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

⑤発 明 者 ジョセフ・ダブリユ・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360